



médecine/sciences 1986; 2 : 236-7

ANOMALIES DU DÉVELOPPEMENT, FACTEURS DE CROISSANCE ET ONCOGÈNES

Jean Frézal

*Professeur de génétique
médicale à la faculté de
médecine.*

*Chef de service à l'hôpital
Necker-Enfants
Malades.*

Les anomalies du développement constituent désormais le facteur principal de la mortalité des petits enfants. Les causes reconnues en sont nombreuses mais n'expliquent actuellement qu'un peu moins d'un cas sur deux. C'est ainsi qu'on peut rapporter certaines malformations à des agents exogènes, à des facteurs maternels, à des erreurs du métabolisme fœtal ou encore à un défaut de la machinerie génétique, par exemple des systèmes de réparation de l'ADN [1].

Tous ces phénomènes peuvent être d'ailleurs interactifs et se modifier l'un l'autre. Cette notion est à la base de l'hypothèse multifactorielle qui reste vraisemblable même s'il est impossible de la démontrer en l'absence d'une connaissance exacte des protagonistes en cause. Dans d'autres cas, et nous avancerions volontiers l'hypothèse que ce sont les plus nombreux, l'anomalie du développement résulte directement d'une lésion de l'ADN. On connaît au demeurant de nombreux syndromes malformatifs qui se comportent comme des caractères mendéliens. De plus, on sait la place considérable prise par les aberrations chromosomiques dans ce chapitre de la pathologie. Le progrès des techniques atténue quelque peu la distinction traditionnelle entre ces deux groupes d'anomalies, même s'il reste encore entre le pouvoir de résolution de la microcytogénétique et de la biologie moléculaire, une lacune ou un vide dans lequel réside sans doute la clef de nombreuses anomalies.

Quoi qu'il en soit, selon l'hypothèse stochastique que nous défendons ici, ces accidents tiennent essentiellement à la structure du matériel héréditaire et à l'organisation du génome. Bornons-nous à rappeler, à ce propos, l'importance des anomalies de l'épissage et celle des appariements fautifs qu'autorise la répétition de séquences d'ADN. Ces appariements provoquent des *crossing-over*

RÉFÉRENCES

1. Frézal J. Le hasard et le développement. *Arch Fr Pédiatr* 1983; 40 : 75-7.
2. Berger R, Larsen CJ. Cytogénétique et cancer. *médecine/sciences* 1986; 2 : 246-52.
3. Junien C. Les antioncogènes. *médecine/sciences* 1986; 2 : 238-45.
4. Heldin CH, Westermark B. Growth factors: Mechanism of action and relation to oncogenes. *Cell* 1984; 37 : 9-20.
5. Sporn MB, Roberts AB. Autocrine growth factors and cancer. *Nature* 1985; 313 : 745-7.
6. Bender W. Homeotic gene products as growth factors. *Cell* 1985; 43 : 559-60.
7. Hart CP, Awgulewitsch A, Fainsod A, McGinnis W, Ruddle FH. Homeobox gene complex on mouse chromosome 11: Molecular cloning, expression in embryogenesis, and homology to a human homeobox locus. *Cell* 1985; 43 : 9-18.
8. Babinet C, Morello D. Animaux transgéniques : une voie nouvelle pour l'étude du développement. *médecine/sciences* 1986; 2 : 253-9.
9. Robertson M. Mice, mating types and molecular mechanisms of morphogenesis. *Nature* 1985; 318 : 12-3.

inégales qui sont à l'origine de délétions et de duplications. Sans doute conviendrait-il aussi d'évoquer le rôle des insertions, si bien démontré chez la drosophile et la souris. Quant aux translocations ou aux inversions qui séparent des séquences et en rapprochent d'autres, comme le font les délétions interstitielles, leur rôle dans les anomalies du développement s'expliquerait davantage par une perte associée de matériel héréditaire que par un effet de position, contrairement à ce qui se passe dans les tumeurs et les leucémies [2]. Enfin, on peut s'interroger sur la portée des phénomènes observés dans le rétinoblastome et d'autres tumeurs [3] au cours desquelles l'anomalie d'un allèle présente à l'état hétérozygote s'étend à l'allèle sain; il s'agit là d'une sorte de conversion génique aberrante dont on ne voit pas pour quelle raison elle serait limitée aux proliférations tumorales.

S'il est aisé de définir les lésions qui touchent l'ADN, il est en revanche plus ardu d'identifier les gènes qui sont lésés, de comprendre quelles fonctions ils exercent à l'état normal et de déterminer quels en sont les produits primaires. Mais n'est-ce pas là poser les questions fondamentales de la biologie, celles qui ont trait à l'expression des gènes et au contrôle qu'ils exercent sur la multiplication et la croissance cellulaires, ainsi que sur les processus du développement et de la différenciation? Jusqu'à ces dernières années, non seulement notre ignorance était entière, ou presque, mais on ne savait pas comment aborder le problème et l'on ne disposait pas des moyens techniques pour le faire. Tout ceci est en train de changer. Les articles publiés dans ce numéro en apportent la brillante démonstration.

On a identifié de nombreux facteurs de croissance et les techniques de la génétique moléculaire ont joué en l'occurrence un rôle essentiel pour lever la confusion sur le nombre et la parenté de ces facteurs. Les proto-oncogènes ont également été découverts grâce à ces procédés et ont pu ainsi être rapprochés des facteurs de croissance [4]. La liaison de ces derniers avec leurs récepteurs spécifiques déclenche une cascade d'événements se déroulant de la membrane plasmique à la chromatine et au gène. Le processus peut être dérégulé, conformément au modèle autocrine, soit par une activation incontrôlée et dominante, soit par la levée d'un contrôle négatif récessif [5].

Un tel dérèglement pourrait bien s'appliquer à certaines anomalies du développement, les conséquences en étant différentes selon la nature du gène lésé et le stade auquel survient la lésion. Au demeurant, l'association fréquente de malformations et de tumeurs s'inscrit à l'appui de cette thèse. Il en va de même, nous semble-t-il, de l'homologie constatée entre les produits de deux gènes impliqués dans le développement, Notch chez la drosophile et Lin 12 chez un ver nématode, avec le facteur EGF [6]. Un tel mécanisme impliquant la perturbation d'un système de contrôle de la différenciation et de la prolifération cellulaires ne saurait évidemment être exclusif de tout autre, et l'on peut évoquer aussi les possibles anomalies de la reconnaissance, de la communication et de l'adhésion entre cellules, les anomalies de la matrice extracellulaire ou celles du cytosquelette.

Les moyens d'étude des phénomènes évoqués plus haut sont nombreux; ils nécessitent tous cependant la localisation précise de

la lésion sur un chromosome. Cette localisation peut reposer sur l'observation d'anomalies chromosomiques visibles par les techniques cytogénétiques, comme dans certains cas de myopathie de Duchenne, ou bien sur de traditionnelles études de *linkage*, une liaison étant recherchée entre le caractère morbide et un marqueur de l'ADN (cas de la fibrose kystique du pancréas). Le haut degré de conservation entre les gènes commandant les facteurs intervenant dans les processus de développement, dont témoignent par exemple les homéoboxes [7], ouvre la possibilité d'utiliser des sondes « animales » pour ces localisations, par exemple en étudiant les profils de restriction dans des cas pathologiques soigneusement sélectionnés. Enfin, les conséquences inattendues de certaines expériences de transfert de gènes chez les souris [8, 9] ouvrent une autre possibilité dans la mesure où ce procédé met en évidence des gènes dont l'homologie avec des séquences humaines peut être recherchée, tandis qu'une comparaison pourrait être établie entre les lésions observées expérimentalement et la pathologie de l'homme ■

ADRESSE

J. Frézal : Clinique et unité de recherches de génétique médicale, Inserm U 12, hôpital des Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15.